

| | |
|---------|---|
| 氏名 | 関 明 彦 |
| 授与した学位 | 博 士 |
| 専攻分野の名称 | 医 学 |
| 学位授与番号 | 博甲第1666号 |
| 学位授与の日付 | 平成9年9月30日 |
| 学位授与の要件 | 医学研究科外科系産科婦人科学専攻 (学位規則第4条第1項該当) |
| 学位論文題目 | Amplification of the mdm-2 gene and p53 abnormalities in uterine sarcomas (子宮肉腫におけるmdm-2 遺伝子増幅およびp53異常) |
| 論文審査委員 | 教授 清水 憲二 教授 難波 正義 教授 関 周司 |

学位論文内容の要旨

婦人科領域における非上皮性悪性腫瘍である子宮肉腫について、p53蛋白の過剰発現とmdm-2 の遺伝子増幅について検討した。mdm-2 遺伝子増幅は、ほぼ同じサイズのPCR 産物が得られるように設定したdifferential PCRを用い、PCR産物の検出にサザンブロットを併用する方法を用いた。本法を用いて、ホルマリン固定パラフィン包埋された試料を材料として、4 倍以上のmdm-2遺伝子増幅を良好に検出することが可能であった。子宮肉腫12例の検討の結果、4 例33.3%にmdm-2遺伝子増幅を認めた。多くの報告では非上皮性悪性腫瘍の約3分の1にmdm-2遺伝子増幅を認めるとされ、今回の結果からも、mdm-2遺伝子増幅が非上皮性悪性腫瘍における腫瘍発生の一般的なメカニズムのひとつであることが示唆された。また、p53 蛋白の過剰発現は4 例33.3%に認められ、mdm-2 遺伝子増幅、p53 蛋白過剰発現のいずれか一方のみが認められたのは、検討した12例中半数の6例であった。mdm-2 遺伝子産物がp53 蛋白の不活化を惹起することを考えあわせると、mdm-2 遺伝子増幅が癌抑制遺伝子p53失活のalternative passway として機能していることが示唆された。

なお、本論文は共著論文であり、共著者の協力を得て完成したものである。

論文審査結果の要旨

本研究は婦人科領域における比較的稀な非上皮性悪性腫瘍である子宮肉腫について、p53 蛋白の過剰発現と mdm-2 遺伝子の増幅を解析したものである。 mdm-2 遺伝子の増幅はほぼ同じ大きさのPCR 産物が得られるように設定した Differential PCR とサザンブロット法を併用する方法を用いた。コントロール実験から本法の妥当性を検証したのち、ホルマリン固定パラフィン包埋された子宮肉腫12例について検討したところ、4 例(33.3%)に mdm-2 遺伝子増幅を認めた。また、p53 蛋白質の過剰発現は4 例(33.3%)に見られ、内1例のみがmdm-2 遺伝子増幅を伴っていた。すなわち、mdm-2 遺伝子増幅またはp53 蛋白過剰発現の何れかが認められたのは、検討した12例中半数の6例であった。mdm-2 遺伝子産物がp53 蛋白質の不活性化を引き起こすことから、子宮肉腫においてもmdm-2 遺伝子増幅が癌抑制遺伝子産物であるp53 蛋白質の失活をもたらすもう一つの機構として機能していることが示唆された。

以上のように、本研究は子宮肉腫における mdm-2 遺伝子の増幅とp53 遺伝子産物の機能に関して新しい知見を発見したものと高く評価できる。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。